

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

Vergleichende Untersuchungen über Haut- transplantationen bei verbrannten und nicht verbrannten Tieren

Inaugural-Dissertation

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Lutz Heineck
aus Kempten

Würzburg 1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

**Vergleichende Untersuchungen über Haut-
transplantationen bei verbrannten und nicht
verbrannten Tieren**

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Lutz Heineck
aus Kempten

Würzburg 1967

Referent : Priv. Dr. Dr. med. H. Hünér

Korreferent : Professor Dr. med. W. Wachsmuth

Tag der Promotion :

8. 5. 68

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Allgemeines zur Autoimmunisierung	1
II. Die Hauttransplantation	2
1. Die Hauttransplantation bei Verbrennungen	2
2. Geschichtliches	3
3. Histologie	4
4. Immunologie	7
5. Klinik	8
III. Klinischer Fall	11
1. Verlauf	11
2. Antikörpernachweis	13
IV. Methodik	15
V. Ergebnisse	17
1. Versuchsreihe	17
2. Versuchsreihe	17
Zusammenfassung	18
VI. Diskussion	20
VII. Zusammenfassung	24
VIII. Literaturverzeichnis	I-II



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0213

I. ALLGEMEINES ZUR AUTOIMMUNISIERUNG

Bei der Behandlung schwerer Verbrennungen mit Hauttransplantationen zeigt sich bisweilen nach wiederholten autoplastischen Hautübertragungen eine Unverträglichkeit des Organismus gegenüber dem Autotransplantat insofern, als dieses teilweise oder völlig abgestoßen wird. Dieser bei Autotransplantaten durchaus unüblichen Komplikation könnte ein immunologisches Geschehen zugrunde liegen.

Schon lange ist bekannt, daß überstandene Traumen eine Änderung der Reaktionslage des Organismus hinterlassen. Körpereigene Substanzen können unter mechanischer Einwirkung (Traumen) so verändert werden, daß der Körper entsprechende Abwehrstoffe gegen sie bildet. KOSLOWSKI konnte 1959 bei Ratten, an deren Hinterpfote durch Abbinden für 24 Stunden eine Ischämie erzeugt wurde, einen höheren Antikörpertiter gegen ein in der ischämischen Muskulatur befindliches Antigen feststellen als bei gesunden Tieren. Unter den äußeren Einwirkungen, die eine Antikörperbildung provozieren können, haben wegen ihrer Häufigkeit die Verbrennungen eine herausragende Stellung. Bei Verbrennungen dritten, aber auch bei Verbrennungen zweiten Grades, kommt es zu einem Umbau körpereigener Substanzen einmal durch Hitzeschädigung, wahrscheinlich aber auch durch übersteigerten und damit unvollständigen Abbau der Proteine. Heute steht außer Zweifel, daß es dabei zu einer Antikörperbildung kommt, wobei die Produkte der oben genannten Umwandlung antigen wirken. ROSENTHAL fand zwischen 1955 und 1961 eine das Wachstum von HeLa-Zellen hemmende Wirkung von Seren Frischverbrannter; weiterhin beobachtete er, daß Seren früher verbrannter Patienten diese Wachstumshemmung der HeLa-Zellen aufheben. HAFERKAMP injizierte Kaninchen ein Homogenat ihrer eigenen Haut, nachdem den Tieren eine Verbrennung beigebracht worden war, und wies dabei Antikörper mit der indirekten Fluoreszenzmethode nach COONS und KAPLAN nach, wobei er eine Antikörperanhäufung in den Lungeninterstitien und in den Gefäßschlingen der Nierenglomerula fand.

Ein serologischer Nachweis von Antikörperbildung nach Verbrennung gelang KOSLOWSKI in Versuchen mit Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen mit Hilfe des OUCHTERLONY-Tests. Antikörperbildung bei Verbrennungen am Mensch konnte HÜNER in einer Versuchsreihe nachweisen, bei der Serum Verbrannter gegen Brandblasenserum angesetzt wurde. Auch hier zeigten sich im OUCHTERLONY-Test Präzipitationen. Eine Differenzierung der im Brandblasenserum enthaltenen antigenen Substanzen wurde bisher nicht versucht.

II. DIE HAUTTRANSPLANTATION

1. Die Hauttransplantation bei Verbrennungen

Freie Hauttransplantationen kommen überall dort in Frage, wo Epitheldefekte vorhanden sind, mit deren spontanem Verschuß nicht gerechnet werden kann. Epitheldefekte, die einer Deckung durch Haut bedürfen, entstehen zumeist durch Verbrennungen, weshalb die Hauttransplantation gerade für die Behandlung Verbrannter von allergrößter Bedeutung ist.

Unter den zahlreichen Problemen, die eine schwere Verbrennung mit sich bringt, ist zunächst der Volumenmangelschock zu nennen, der aber heute durch sorgfältige Substitution meistens beherrscht werden kann. Verhängnisvollere Folgen hat der durch die Wundsekretion entstehende Flüssigkeits- und Eiweißverlust sowie die Intoxikation des gesamten Organismus durch Resorption von Produkten, die bei der Proteolyse im Wundgebiet anfallen. Die weitaus größte Gefahr jedoch geht von der Wundinfektion aus. Vom 4. Tag nach der Verbrennung an tritt nämlich eine nicht vermeidbare Keimbesiedlung der Wunde auf (SCHMID). Die Verhinderung dieser örtlichen Infektion ist heute das Kardinalproblem der Verbrennungsbehandlung, weil sich aus der örtlichen häufig eine Allgemeininfektion entwickelt, die

nach einer amerikanischen Statistik in 60 % der Fälle die Todesursache bei Schwerverbrannten ist. Es muß also bei Verbrennungen ein alsbaldiger Verschuß der Wunde angestrebt werden. Hier ist nun die Hautverpflanzung das Mittel der Wahl, da sie in fast idealer Weise die Wunde vor Infektion und Flüssigkeitsverlust schützt. Kann man dazu auf Eigenhaut des Verletzten zurückgreifen, so sind die besten Bedingungen für eine komplikationslose Einheilung gegeben. Weniger günstig sind die Verhältnisse im Falle einer Homoiotransplantation, da hierbei gewöhnlich die Haut nach einiger Zeit abgestoßen wird. Bis zu diesem Zeitpunkt allerdings wirkt sie als natürlicher Verband und entspricht in ihrem Nutzen etwa dem Autotransplantat.

2. Geschichtliches

Im Jahre 1869 glückte REVERDIN die erste brauchbare Hautverpflanzung in der jüngeren Geschichte der Medizin. LAWSON, der vergrößerte REVERDIN-Läppchen verwandte, stellte 1870 vier Grundforderungen für das Gelingen einer Hauttransplantation nach der REVERDIN-Technik auf, die im Wesentlichen ihre Gültigkeit bis heute behalten haben.

1. Die Aufpflanzung muß auf gesunde Granulationen erfolgen.
2. Der Pfröpfung darf nur aus Haut bestehen, wobei besonders darauf zu achten ist, daß alles anhaftende Fett entfernt wird.
3. Das Hautstück muß genau und fest auf der Wunde fixiert werden.
4. Das Transplantat muß ohne Unterbrechung festgehalten werden.

Die weitere Entwicklung der Hauttransplantation ist mit den Namen OLLIER und THIERSCH verbunden. THIERSCH berichtete erstmals 1874 über Erfolge bei Verwendung des nach ihm benannten Hautlappens. Er erkannte als erster, daß nicht das Corium, wie OLLIER vermutet hatte, sondern die Epidermis die für die Verpflanzung so wichtige "Vitalität" hat. Seiner Forderung nach einem möglichst dünnen Transplantat entspricht der THIERSCH-Lappen: er besteht im Wesentlichen aus Epidermis, an der eine hauchdünne Coriumschicht hängt.

1893 gab KRAUSE sein neues Verfahren der Vollhauttransplantation an, bei der sämtliche Schichten der Haut im Transplantat enthalten sind.

Mit dem Aufschwung der Hauttransplantation traten die ersten Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Möglichkeit von Hauthomoiotransplantationen beim Menschen auf. Immer wieder wurden von verschiedenen Autoren Erfolge berichtet, die große Hoffnungen weckten, bis LEXER 1911 eindeutig nachwies, daß Homoiotransplantate beim Menschen zwar primär anheilen, nach kurzer Zeit aber aus (damals noch) unbekannten Gründen abgestoßen werden. Endgültig schien K. H. BAUER 1927 die Zusammenhänge geklärt zu haben, als er nachwies, daß Homoiotransplantate lediglich bei eineiigen Zwillingen anheilen.

Die Ansicht LEXERS ist jedoch in dieser strengen Form nicht mehr aufrecht zu erhalten, seit nach dem zweiten Weltkrieg mehrere Fälle beschrieben wurden, bei denen es eindeutig zu einer endgültigen Einheilung von Hauthomoiotransplantaten kam. Die Gründe, weshalb in diesen Ausnahmefällen keine Abstoßung erfolgte, sind noch unklar (KÖHNLEIN).

Zu dem heutigen Stand der Entwicklung haben vor allem auch die Verfeinerung der Technik (Einführung des Dermatoms durch PADGETT 1938) und die Einführung der Antibiotika in die Therapie beigetragen.

3. Histologie

Zwei Faktoren sind es, die die gute Transplantationsfähigkeit der Haut ausmachen: die gute Regenerationsfähigkeit und das Vermögen, sich bis zur Ausbildung von Gefäßen durch den in den Interzellularspalten kreisenden Gewebssaft zu ernähren. Nach dem Aufbringen eines Hautautotransplantates auf das Wirtsgewebe kommt es am Wundgrund zur Absonderung eines serofibrinösen Exudates, aus dem sich ein Fibrinnetz bildet, dessen Dicke vom Grad der Entzündung abhängt. Vom Wirtsgewebe aus wandern nun zunächst Erythrozyten, dann Leukozyten, schließlich Lymphozyten und

in geringer Zahl Plasmazellen und Monozyten ein, wobei vom 6. Tag an die Leukozyten das Feld beherrschen.

Parallel zu dieser entzündlichen Infiltration, die ANDINA als Antwort auf den Trauma-Reiz versteht, laufen degenerative und regenerative Vorgänge: bereits in den ersten Tagen sieht man geschrumpfte Zellen mit intensiv gefärbtem Kern in der Basalzellschicht, während die obere Schicht blasig aufgetriebene Zellen zeigt. Ebenso findet man eine ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes mit Quellung der Bindegewebszüge und Schrumpfung der Kerne der Bindegewebszellen und Gefäßendothelien der Hautläppchengefäße. Gleichzeitig mit diesen degenerativen Vorgängen beginnt die Regeneration, die am deutlichsten an den Gefäßen des Wundgrundes in Erscheinung tritt, die in das Transplantat einwachsen, indem sie die z. T. abgestorbenen Gefäße des Transplantates als Matrize benutzen. Die Vaskularisation, an der sich daneben auch frei in das Transplantat einwachsende Gefäße beteiligen, läßt sich bereits 1-2 Tage nach der Überpflanzung mittels Farbstoffinjektion nachweisen.

Unterdessen wächst das Epithel, nachdem sich die oberste Hornschicht abgelöst hat und abgestoßen wurde, zunächst an den Wundrändern flächenhaft, später dann auch in die Tiefe bis in die Fibrinschicht vor. Diese fibrinöse Verklebungsschicht zwischen Transplantat und Wundgrund wird nun von einwandernden Histiozyten und Fibroblasten durchsetzt und bindegewebig organisiert. Nach einigen Wochen hat sich ein normales Narbengewebe an Stelle der ursprünglich vorhandenen Fibrinschicht gebildet. Schließlich regenerieren als letztes die elastischen Fasern.

Zusammenfassend kann man also mit ANDINA folgende Phasen unterscheiden:

1. Phase der interstitiellen Lymphzirkulation (24-48 Stunden). Während dieser Zeit erfolgt die Ernährung ausschließlich über Gewebssäfte, die in den Interzellularspalten kreisen.
2. Phase der Vaskularisation, in der die Gefäßverbindung zwischen Wundgrund und Transplantat wiederhergestellt wird (2. -5. Tag).

3. Phase der Organisation, in der die Fibrinschicht bindegewebig umgewandelt wird, die bis dahin den provisorischen Kontakt zwischen Wundgrund und Transplantat hergestellt hatte (5. -10. Tag).

Bei der Verpflanzung eines Hauthomoiotransplantates findet man zunächst dieselben Vorgänge wie bei einem Autotransplantat. Hier kommt es jedoch etwa am 10. Tag zu einer ausgeprägten Lymphozyteninfiltration, die auch in das Rete MALPIGHI eindringt, während beim Autotransplantat zu diesem Zeitpunkt die Lymphozyten schon wieder verschwunden sind. Mit der Einwanderung der Lymphozyten treten Degenerationserscheinungen an der Basalzellschicht mit Aufquellung und Blasigwerden der Zellen und Quellung der Kerne auf, in deren Folge das Rete MALPIGHI und schließlich das gesamte Transplantat zugrunde geht. Im Gegensatz zum Autotransplantat, bei dem im Falle einer mißglückten Anheilung stets zunächst die obersten Schichten nekrotisch werden, beginnt die Degeneration beim Homoiotransplantat in der Basalzellschicht und schreitet nach außen fort. Schließlich dringt dann das Epithel von den Wundrändern her vor und schließt so das Wundbett.

Aus dem oben Angeführten wird klar, warum ein Transplantat umso besser einheilt je dünner es ist. Zwar ist eine dünne Coriumschicht als Unterlage für das Rete MALPIGHI, von dessen basaler Zellschicht ja das Schicksal des Transplantates abhängt, und als Aufnahmeboden für die einsprossenden Gefäße nützlich, aber andererseits ist seine Abhängigkeit vom baldigen Einsprossen der Gefäße so groß, daß bei stärkerer Coriumschicht die Gefahr der Ernährungsstörung dieser Transplantatbereiche mit ihren negativen Auswirkungen auf das Stratum germinativum stark ansteigt. Außerdem erschweren die tiefen Coriumschichten auf Grund ihres histologischen Aufbaues das Anwachsen. Dort nimmt nämlich die Interzellulärsubstanz auf Kosten der zelligen Elemente zu, was insofern nachteilig ist, als diese Schicht sich der neuen Umgebung nicht gut anpassen kann, weil sie in ihrer Differenzierung für Aufgaben der Hautelastizität schon zu sehr erstarrt ist. Damit in Zusammenhang steht auch die lange Zeitspanne von 1-1,5 Jahren,

die die elastischen Anteile eines Transplantates, die regelmäßig zunächst untergehen, bis zur völligen Regeneration benötigen.

4. Immunologie

Herrschte über die Tatsache, daß Homoiotransplantate in der Regel abgestoßen werden, seit LEXER Einigkeit, so wurden für die Gründe der Unverträglichkeit zahlreiche Theorien aufgestellt. Beginnend mit HERLICH'S Atrepsie-Theorie über die Blutgruppentheorie und LOEBS Theorie von den Individualfaktoren spannt sich der Bogen bis zu MEDAWAR, der als erster den Gedanken an immunologische Vorgänge in die Diskussion brachte. MEDAWAR hatte 1943 bei einem klinischen Fall beobachtet, daß die zweiten Hauthomoiotransplantate (vom gleichen Spender) früher abgestoßen wurden als die der ersten Transplantatserie. In Versuchen mit Kaninchen verglich er daraufhin das Anheilen von Erst- und Zweit-Hauttransplantaten vom gleichen Spender und fand das gleiche Ergebnis: die Zweittransplantate wurden früher abgestoßen (nach 4 Tagen) als die Ersttransplantate (nach 10 Tagen). Daß es sich bei der Abstoßung nicht um ein lokales Phänomen sondern um eine generalisierte Reaktion handelte, wurde dadurch bewiesen, daß eine Abstoßung auch dann erfolgte, wenn die Transplantate an verschiedenen Stellen des Körpers eingepflanzt worden waren. Es mußte sich somit um eine aktiv erworbene Immunitätsreaktion handeln. Da Versuche humorale Antikörper gegen das Transplantat nachzuweisen ebenso mißlang wie die Übertragung der Immunität durch Serum transplanzierter Tiere, vermutete MEDAWAR, daß an Zellen fixierte Antikörper für die Unverträglichkeitsreaktion verantwortlich sind. Als Träger dieser Antikörper nahm er die Lymphozyten an - eine Auffassung, die heute allgemein vertreten wird.

Für ein immunologisches Geschehen spricht auch, daß Homoiotransplantate umso länger überleben, je schlechter der Allgemeinzustand des Empfängers ist (z.B. Kachexie, Agammaglobulinämie), da wegen des Eiweißmangels in diesen Fällen die Bildung von Antikörpern eingeschränkt ist, die ihrer Struktur nach zu den Gammaglobulinen zählen.

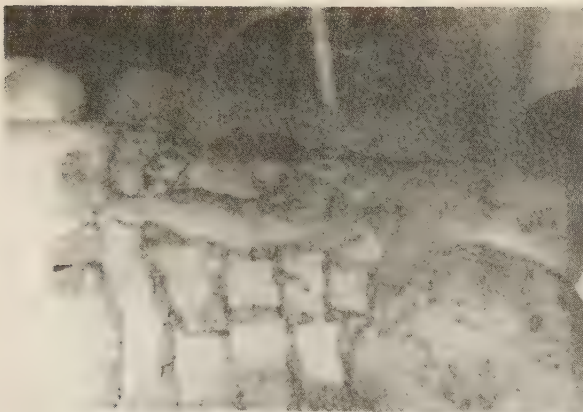
5. Klinik

Klinisch verhält sich ein Homoiotransplantat zunächst wie ein Autotransplantat. Etwa in der 3. Woche nach der Überpflanzung schilfert die Oberfläche des Transplantates ab, wonach eine livide Verfärbung auftritt. Das darunterliegende Granulationsgewebe bricht nun langsam durch das dünner gewordene Transplantat durch. Es kommt zur Einschmelzung des Transplantates. Diese Entwicklung kann durch Eiterung noch beschleunigt ablaufen.

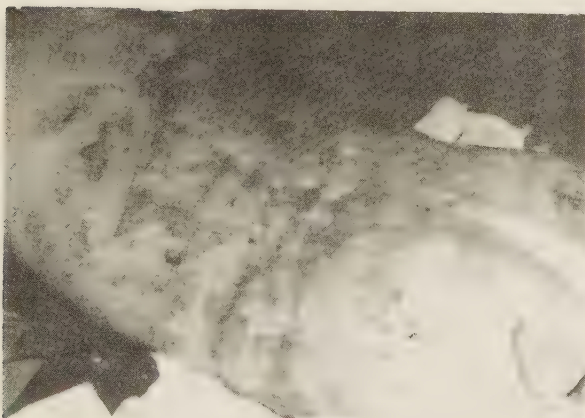
Die folgenden Abbildungen zeigen den Verlauf einer Hauthomoiotransplantation. Es handelt sich um Übertragung von Mutterhaut auf ein kleines Mädchen, das sich Verbrühungen 3. Grades an über 30 % der Körperoberfläche zugezogen hatte.



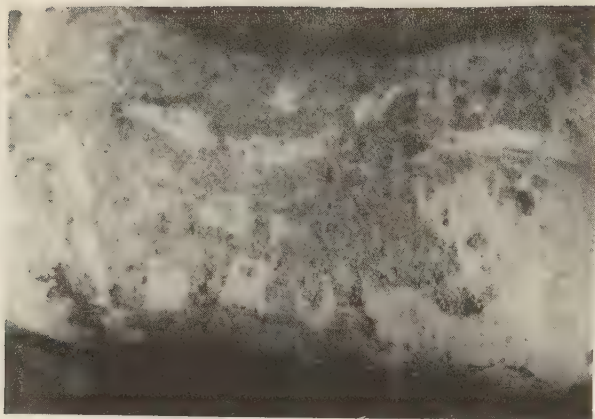
6. 10. 1965: Zustand am Tag der Einlieferung
in die Klinik.



16. 10. 1965 : Zustand unmittelbar nach der
Überpflanzung der Mutterhaut



5. 11. 1965 : Teilweise Einschmelzung der
transplantierten Hautläppchen



4. 12. 1965: Fast vollständige Einschmelzung
der Transplantate.

Drei Monate nach der Transplantation waren die Transplantate sämtlich abgestoßen.

Das Hauthomoiotransplantat läßt nach der in jedem Falle auftretenden Abstoßung der oberen Epidermisschichten die zahlreichen Gefäße des Wundgrundes durchscheinen, wodurch es sich von seiner Umgebung rötlich gefärbt abhebt. Nach ca. 6 Wochen ist eine Beweglichkeit des Hautlappens gegen die Unterlage festzustellen, was den Verhältnissen bei normaler Haut entspricht. Eine völlige funktionelle Anpassung mit Talgsekretion, Haarwachstum und Neuinnervation ist gewöhnlich nach Ablauf einiger Monate vollzogen. Schlechte Einheilungsergebnisse und kosmetisch nicht befriedigende Resultate können bei Autotransplantaten durch die Schrumpfungseigenschaft des unter dem Epidermislappe neugebildeten Gewebes und überschießende oder fehlende Pigmentierung entstehen.

Zusammenfassend werden also Hauthomoiotransplantate nach ca. 3 Wochen, in einigen Fällen später, abgestoßen. Bei dieser Reaktion handelt es sich um einen immunologischen Vorgang, dessen Träger im Wesentlichen Lymphozyten sind, die nach der Vaskularisation des Transplantates in das

Rete MALPIGHI einwandern. Diese Reaktion wird nach wiederholten Transplantationen heftiger. Die ideale Deckung von Hautdefekten ist die Autotransplantation, bei der solche Reaktionen nicht zu erwarten sind.

III. KLINISCHER FALL

1. Verlauf

Im Zusammenhang mit dem oben Gesagten ist folgende Beobachtung eigenartig, die in der Würzburger Chirurgischen Universitätsklinik an einem kleinen Jungen gemacht wurde. Nach wiederholten Hautautotransplantationen erfolgte ohne ersichtlichen Grund eine Abstoßung der Transplantate.

Der Junge hatte sich beim Spielen mit Pulver, das dabei plötzlich explodierte, Verbrennungen 2. und 3. Grades zugezogen, deren Ausdehnung etwa 35 % der Körperoberfläche entsprach.

Er wurde am 15.8.62 mit Rötung und Blasenbildung im Bereich des Gesichts, des Halses, des vorderen Thorax sowie der Streckseiten beider Arme und beider Oberschenkel eingeliefert (siehe Abbildung).



Verbrennung 2. und 3. Grades durch Pulverexplosion.
Zustand unmittelbar nach Einlieferung in die Klinik.

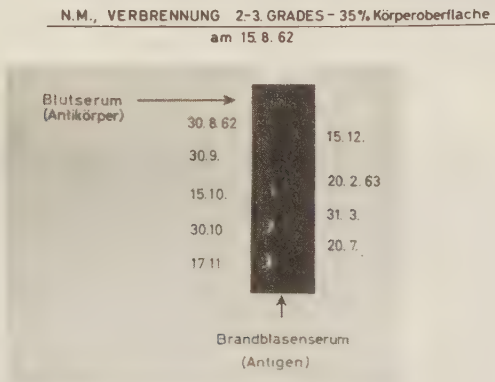
Nach Schockbekämpfung, Wundversorgung und Gaben von Antibiotika wurde zunächst eine offene Wundbehandlung durchgeführt. Dann wurden nach Demarkierung zur Abdaunung der Nekrosen Verbände mit fibrinolytischer Salbe sowie zur Anregung der Granulationsbildung feuchte Umschläge angelegt. Nachdem sich die Temperatur, die in den ersten Tagen um 40°C schwankte, und der Allgemeinzustand normalisiert hatten, bestand das Problem der Deckung der Wundflächen. Hierzu wurde die Methode der Autotransplantation gewählt, da genügend Eigenhaut zur Verfügung stand. Wegen der großen Ausdehnung mußte die Deckung der Defekte in mehreren Sitzungen erfolgen.

7. 9. 62 Erstmals zu diesem Termin wurde eine freie Hautplastik vorgenommen, wobei ein Defekt am rechten Arm gedeckt wurde. Das Transplantat heilte komplikationslos ein.
10. 11. 62 Ein Hautdefekt des rechten Ellbogens, der von der operativen Beseitigung einer Narbenkontraktur herrührte, wurde durch einen Rundstiellappen vom rechten Thorax her gedeckt.
30. 11. 62 Es erfolgte die Stielabtragung, wobei sich der dabei entstehende Defekt an der rechten Brustseite durch Mobilisation der Haut bis auf eine Fläche von ca. 12 qcm schließen läßt. Diese Stelle wurde mit einem THIERSCH-Lappen gedeckt. Gleichzeitig wurde eine freie Plastik unterhalb der linken Clavicula mittels THIERSCH-Lappen ausgeführt. Beide Transplantate lösten sich nun nach ca. 14 Tagen teilweise ab, wobei während dieser Zeit Temperaturen um 39°C bestanden.
19. 2. 63 Eine zweite Hauttransplantation, die an diesem Tag vorgenommen wurde, löste sich innerhalb von 12 Tagen völlig ab. Vom 6. Tag nach der Operation an wurden Temperaturen um $38,5^{\circ}\text{C}$ gemessen.

Bei allen Eingriffen lagen jeweils die gleichen klinischen Bedingungen vor: gereinigte granulierende Wunden, unveränderter Allgemeinzustand (Blutbild, Eiweiß), gleiche allgemeine Therapie.

2. Antikörpernachweis

In einer dem Krankheitsverlauf parallel laufenden Untersuchung wurde im OUCHTERLONY-Test eine Präzipitation zwischen aus Brandblasen entnommenem Inhalt und Blutserum des Jungen vom 15.10.62 an gefunden. Diese Präzipitation wurde als Antikörperbildung gegen aus dem Brandblasenserum resorbierte antigen wirkende Substanzen gedeutet (siehe Abb.).

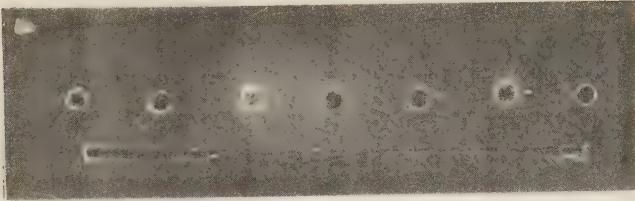


Die Abbildung zeigt deutliche Präzipitationen am 15.10., 30.10. und 17.11.62 und weniger deutliche Präzipitationen am 15.12.62 und am 20.2.63. Keine Reaktionen sieht man bei Seren, die am 30.8.62, 30.9.62, 31.3.63 und 20.7.63 entnommen wurden.

Diese Beobachtungen legten den Gedanken an einen Zusammenhang zwischen Antikörperanstieg und Ablösung der freien Transplantate bei diesem Patienten nahe, da ja der erste THIERSCH-Lappen, der am 7.9.62, also vor dem erstmals am 15.10.62 sichtbaren Antikörperanstieg, komplikationslos einheilte, während die nach dem 15.10.62 überpflanzten Transplantate völlig oder zumindest teilweise abgestoßen wurden.

Der Versuch, gegen unbeschädigte Eigenhaut Antikörper nachzuweisen, indem ein Homogenat aus Eigenhaut gegen Blutserum angesetzt wurde, ergab bei diesem Jungen das in der folgenden Abbildung gezeigte Ergebnis. Dessen

Ausfall mit angedeuteter Präzipitation ist jedoch wegen technischer Schwierigkeiten vorsichtig zu beurteilen.



Eigenhaut-Homogenat gegen Blutserum angesetzt im OUCHTERLONY-Test. Angedeutete Präzipitationen.

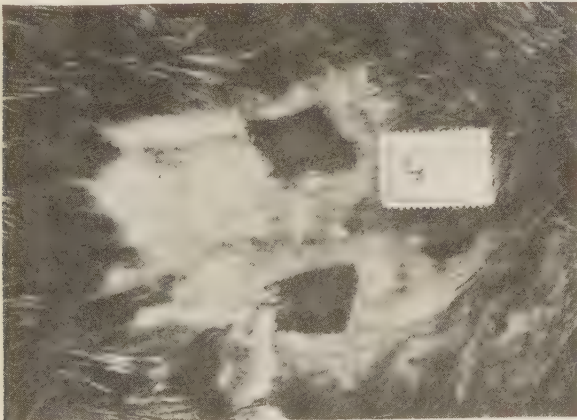
Nimmt man den oben erwähnten Zusammenhang zwischen Antikörperanstieg und Transplantatabstoßung an, so liegt der Schluß nahe, daß allgemein Autotransplantate bei Verbrannten schlechtere Anheilungsprognosen haben als bei Nichtverbrannten. Um dieser Frage nachzugehen, deren Klärung für die Klinik eine große Bedeutung hätte, wurden die folgenden Untersuchungen angestellt.

IV. METHODIK

1. Versuchsreihe

Für die erste Versuchsreihe wurden 16 weibliche Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 2,5 und 3,5 kg gewählt. Die Tiere wurden mit Grünfutter und "Kombi-Kanin"-Trockenfutter gefüttert.

I. 8 Kaninchen wurden ein Teil der Rückenhaut mit einer Haarschneidemaschine rasiert. Dort wurde beiderseits der Wirbelsäule je eine ca. 6 qcm große Verbrennung 3. Grades in Äthernarkose gesetzt. Dazu wurde ein bis zur Rotglut erhitzter Meißel benutzt, der der Haut 3 Sekunden aufgelegt wurde.



Verbrennungen 3. Grades beiderseits der Wirbelsäule eines Kaninchens. Zustand unmittelbar nach der Verbrennung. Die in der Abbildung gezeigten Verbrennungen entsprechen den in der 2. Versuchsreihe den Ratten gesetzten.

10 Tage nach Setzen der Verbrennung wurde diesen 8 Kaninchen ein anderer Teil der Rückenhaut rasiert. Eine völlige Enthaarung wurde anschließend mit "Pilca"-Enthaarungscreme erreicht, die für 2 Minuten auf die Haut aufgetragen und dann abgewaschen wurde. Nach Desinfektion der enthaarten Haut mit Dibromol wurden die Tiere mit 2 ml Trapanal i. v. narkotisiert. Nun

wurde aus der Rückenhaut im Gesunden ein ca. 4 qcm großer Spalthautlappen entnommen, um 180° um seine senkrechte Achse gedreht und mit 12 bis 14 Knopfnähten unter leichter Spannung in das alte Wundbett wieder eingenäht. Auf die Operationsstelle wurde ein antibiotischer Spray (Terracortril) und nach Abtrocknen desselben ein flüssiger Verband (Liquidoplast) aufgesprüht. Der Heilungsverlauf nach der Transplantation wurde täglich beobachtet.

II. Bei weiteren 8 Kaninchen wurde nach der unter I. angeführten Methode ebenfalls seitlich am Rücken eine Hauttransplantation durchgeführt, ohne daß vorher Verbrennungen gesetzt worden waren. Der Heilungsverlauf wurde täglich beobachtet.

2. Versuchsreihe

In der zweiten Versuchsreihe wurden 24 teils männliche teils weibliche Ratten verwendet. Die Tiere wogen zwischen 100 g und 200 g und wurden mit trockenem Brot und "Altromin"-Trockenfutter gefüttert.

I. 12 Ratten wurde ein Teil der Rückenhaut rasiert und dort seitlich der Wirbelsäule in Äthernarkose mit einem bis zur Rotglut erhitzten Meißel eine ca. 4 qcm große Verbrennung 3. Grades gesetzt, indem der Meißel der Haut 3 Sekunden aufgelegt wurde.

10 Tage nach Setzen der Verbrennung wurde bei den 12 Ratten auf der Gegenseite neben der Wirbelsäule das Fell rasiert und die Haut mit "Pilca"-Creme enthaart. Nach Desinfektion der Haut mit Dibromol wurde in Vollnarkose (0,5-0,7 ml Trapanal i.p.) ein ca. 1,5 qcm großer Spalthautlappen entnommen, um 180° um seine senkrechte Achse gedreht und mit 8-10 Knopfnähten unter leichter Spannung in das alte Wundbett wieder eingenäht. Anschließend wurden Terracortril und Liquidoplast aufgesprüht. Der Heilungsverlauf wurde täglich beobachtet.

II. Bei weiteren 12 Ratten wurde nach der unter 2. I. angeführten Methode ebenfalls seitlich am Rücken eine Hauttransplantation durchgeführt, ohne daß vorher Verbrennungen gesetzt worden waren. Der Heilungsverlauf wurde täglich beobachtet.

V. ERGEBNISSE

1. Versuchsreihe

I. Nach einer scheinbaren Einheilung des Transplantates kam es bei 7 Kaninchen, denen vorher Verbrennungen gesetzt worden waren, am 3. bzw. 4. Tag nach der Operation zu einer Runzelung der Oberfläche des Transplantates, gleichsam als ob es eintrockne. Um den 6. Tag hoben sich die Ränder des Transplantates leicht an, wobei in allen Fällen darunter eine vom Wundgrund her einsetzende Epithelisierung zu sehen war. Zwischen dem 8. und 12. Tag wurden sämtliche Transplantate völlig abgestoßen. Das Wundbett zeigte jetzt eine mehr oder weniger vollständige Epithelisation, die aber in allen Fällen am 14. Tag das ganze Wundbett überzogen hatte. Bei 1 Kaninchen wurde das Transplantat - offenbar von einem anderen Kaninchen - am ersten Tag bereits abgerissen. Eine Infektion des Wundbettes wurde in keinem Fall beobachtet, alle Tiere überlebten. Ebenso heilten die Verbrennungen am Rücken nach Abstoßung des nekrotischen Gewebes komplikationslos.

II. Bei allen 8 Tieren wurde nach anfänglich scheinbarer Einheilung eine Eintrocknung des Transplantates am 3. - 4. Tag und Abstoßung desselben zwischen dem 9. und 12. Tag beobachtet. Eine Infektion des Wundbettes wurde in keinem Fall festgestellt, alle Tiere überlebten.

2. Versuchsreihe

I. Bei den 12 Ratten, denen vorher Verbrennungen gesetzt worden waren, kam es in 10 Fällen am 3. - 4. Tag zu einer Eintrocknung des Transplantates mit Abhebung der Ränder zwischen dem 5. und 6. Tag und endgültiger Abstoßung am 8. - 13. Tag. Unter den angehobenen Rändern sah man eine vom Rand des Wundbettes her beginnende Epithelisierung, die mehr oder weniger vollständig, jedoch am 16. Tag nach der Operation in allen Fällen abgeschlossen war. In 2 Fällen hatten sich die Tiere das Transplantat bereits am ersten Tag abgerissen. Eine Infektion des Wundgrundes wurde in keinem Fall festgestellt, alle Tiere überlebten.

II. Bei 11 von 12 unverbrannten Ratten (eine Ratte hatte sich das Transplantat am ersten Tag abgerissen) kam es wiederum anfänglich zu einer scheinbaren Einheilung. Auch hier wurde nach 3 - 4 Tagen Eintrocknung, nach 5 - 6 Tagen Einrollung der Transplantatränder und beginnende Epithelisierung sowie endgültige Abstoßung nach 8 - 13 Tagen beobachtet. Die Epithelisierung der Brandwunden entsprach der der Versuchsreihe 2. I. In keinem Fall trat eine Infektion des Wundgrundes ein, alle Tiere überlebten.

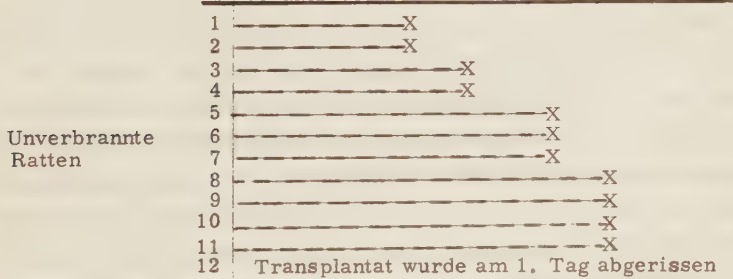
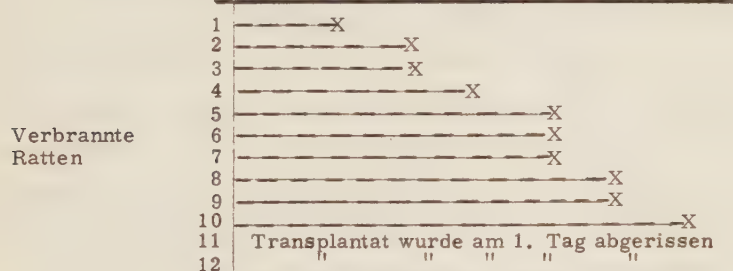
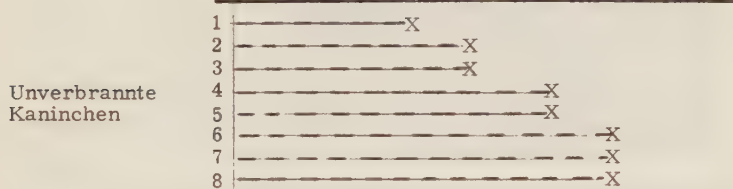
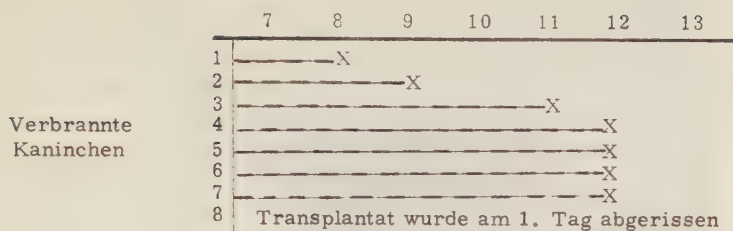
Zusammenfassung

1. Sowohl bei verbrannten wie nicht verbrannten Kaninchen als auch bei verbrannten wie nicht verbrannten Ratten kam es in keinem Fall zu einer Einheilung der überpflanzten Haut. Vielmehr erfolgte regelmäßig eine Abstoßung des Transplantates mit anschließender Epithelisierung des Wundbettes.
2. Die Abstoßung der Transplantate erfolgte bei allen Versuchstieren zu etwa dem gleichen Zeitpunkt nach der Überpflanzung. Dabei handelte es sich in keinem Fall um eine infektbedingte Abstoßung sondern um Austrocknung des Transplantates.

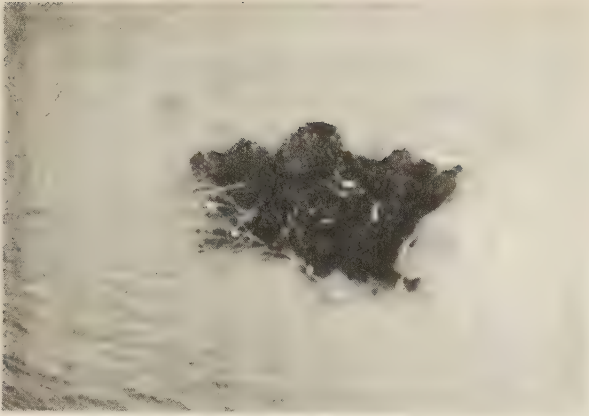


Transplantat auf dem Rücken einer Ratte unmittelbar nach der Einpflanzung. Die bei den Kaninchen vorgenommenen Transplantationen entsprechen der in der Abbildung gezeigten.

Tage nach der Transplantation



X = Tag der endgültigen Abstoßung des Transplantates.



Eintrocknung mit Einrollung der Transplantatränder bei einer Ratte. Zustand am 6. Tag nach der Transplantation.

VI. DISKUSSION

Bei der Verbrennung ist die primäre Versorgung der Wunde von größter Bedeutung, weil es gilt, eine von der Wunde ausgehende Infektion, an der heute ein Großteil der Schwerverbrannten stirbt, zu verhindern. Als idealer Wundverschluß bietet sich hier die Hautplastik in Form der Homoio- und Autoplastik an. Das Homoiotransplantat erfüllt zunächst seinen Zweck als Wundschutz gegen Infektion und Austrocknung, wird jedoch nach einiger Zeit abgestoßen. Die in der Literatur beschriebenen Überlebenszeiten solcher Transplantate bis zu 30 Tagen und länger werden mit der schlechten Abwehrlage der betreffenden Patienten in Zusammenhang gebracht (Eiweißverlust, insbesondere Verminderung der Globuline). Das Autotransplantat -wohl das beste Mittel der Wunddeckung bei Verbrennungen- kann aber gerade bei großflächigen Defekten, wo eine Autotransplantation am notwendigsten wäre, wegen Hautmangel und zu großer zusätzlicher Belastung für den Patienten oft nicht angewandt werden. Sein Vorteil ist die in der Regel komplikationslose und endgültige Einheilung.

Demgegenüber wurde an einem eigenen Fall beobachtet, daß Eigenhaut-transplantate beim dritten und vierten Versuch der Überpflanzung total abgestoßen wurden. Ein Zusammenhang zwischen dieser Reaktion und einer gleichzeitig auftretenden Antikörperbildung im Blut dieses Patienten gegen Brandblaseninhalte, der ja zum größten Teil aus der zerstörten Haut stammt, wurde angenommen. Es sollte daher untersucht werden, ob diese Beobachtung im Tierversuch rekonstruiert werden kann.

Dazu wurden in einer ersten Versuchsreihe an 8 weiblichen Kaninchen Hauttransplantationen vorgenommen, nachdem den Tieren 10 Tage vorher eine Verbrennung 3. Grades am Rücken beigebracht worden war. Kaninchen wurden gewählt, weil sie gute Antikörperbildner sind, der Abstand von 10 Tagen wurde eingehalten, da dann erst mit einer Antikörperbildung gerechnet werden kann. Ebenso wurde in einer zweiten Versuchsreihe mit 12, teils männlichen, teils weiblichen, Ratten verfahren, wobei in beiden Versuchsreihen der Heilungsverlauf täglich beobachtet wurde.

Außerdem war es notwendig, einen Vergleich zwischen dem Verhalten von Autotransplantaten bei verbrannten und gesunden Tieren zu ziehen. Parallel zur ersten Versuchsreihe wurden an 8 gesunden Kaninchen, parallel zur zweiten an 12 gesunden Ratten Hauttransplantationen vorgenommen und deren Resultate beobachtet.

Bei den verbrannten und bei den nicht verbrannten Kaninchen kam es in keinem Fall zu einer Einheilung des Transplantates sondern nach Eintrocknung und Schrumpfung der überpflanzten Haut zur Abstoßung, ohne daß als Ursache dafür eine Infektion festgestellt werden konnte. Da die Kaninchen somit von der Haut her ungeeignet erschienen, wurden für die zweite Versuchsreihe Ratten verwendet. Wie bei den Kaninchen wurden aber auch hier sämtliche Transplantate abgestoßen, ohne daß eine Infektion vorgelegen hätte.

Diese Tatsache, daß nämlich die Tiere das Autotransplantat abstoßen, hatte auch MAUS schon beobachtet, der in einer großen Versuchsreihe an gesunden Ratten das Einheilen von Auto- und Homoiotransplantaten verglich und ebenfalls regelmäßig eine Ablösung auch der Autotransplantate fand.

Die ursprüngliche Fragestellung der Versuchsanordnung muß also eingeschränkt werden: Besteht ein zeitlicher Unterschied in der Abstoßung insofern, als die Haut bei verbrannten Tieren früher abgestoßen wird, woraus man auf ein zusätzliches immunologisches Geschehen schließen könnte? Aber auch in diesem Punkt bestand kein Unterschied zwischen verbrannten und nicht verbrannten Ratten und Kaninchen. Sämtliche Transplantate wurden zwischen dem 8. und 13. Tag abgestoßen, ohne daß eine Tendenz der verbrannten Tiere, ihre Transplantate früher abzustoßen, festzustellen gewesen wäre.

Der Vergleich der Heilungsergebnisse verbrannter mit denen nicht verbrannter Tiere ist berechtigt, da die Bedingungen für das Einheilen eines Transplantates bei einem verbrannten Tier theoretisch ungünstiger sind als bei einem gesunden Tier. Es darf nämlich nach KOSLOWSKI angenommen werden, daß die Tiere in der Zeit zwischen Setzen der Verbrennung und Hauttransplantation Antikörper gegen verbrannte Eigenhaut gebildet haben. KOSLOWSKI fand Antikörper gegen verbrannte Eigenhaut (Homogenat) bei Meerschweinchen bereits am 9. Tag nach einer Verbrennung.

Um diese Antikörperbildung nicht zu unterdrücken, wurde in den eigenen Versuchen den Tieren lediglich eine Verbrennung nicht zu großer Ausdehnung gesetzt, da erfahrungsgemäß schwere Verbrennungen mit einem Abfall der Gamma-Globuline einhergehen und deshalb keine Antikörper gebildet werden können, die ihrer Struktur nach der Gamma-Globulinfraktion zuzurechnen sind.

Nach den Ergebnissen unserer Versuche, die unter der Voraussetzung gemacht wurden, daß die Tiere diese Antikörper bis zum Zeitpunkt der Transplantation gebildet haben, ist das Vorhandensein solcher Antikörper für das Einheilen bzw. für die Abstoßung von Autotransplantaten ohne Bedeutung. Verallgemeinert man diesen Schluß, so haben vorangegangene Verbrennungen auf Hautautotransplantate bei Ratten und Kaninchen keinen Einfluß.

Überträgt man die Versuchsergebnisse bei Kaninchen und Ratten - mit der nötigen Zurückhaltung - auf den Menschen, so ist aus unserer klinischen

Beobachtung - unter Berücksichtigung der Tatsache, daß es sich um einen Einzelfall handelt - zu schließen, daß der Abstoßung des Transplantates ein immunologisches Geschehen nicht zugrunde liegt. Zwar spricht für einen immunologischen Vorgang, daß vom Zeitpunkt des im OUCHTERLONY-Test nachgewiesenen Antikörperanstiegs an eine Eigenhautübertragung nur mit schlechtem Erfolg oder überhaupt nicht mehr gelang. Andererseits jedoch wurden die zum Zeitpunkt der stärksten Präzipitation (15.10. - 17.11.) am 10.11. überpflanzten Hautstücke nur teilweise, das Transplantat vom 19.2.63 aber völlig abgestoßen, obwohl zu diesem Zeitpunkt im OUCHTERLONY-Test nur eine schwache Präzipitation und damit ein niedrigerer Antikörpertiter nachzuweisen war, mithin die Antikörperbildung ihren Höhepunkt längst überschritten hatte.

Abgesehen davon, daß die Besonderheiten eines immunologischen Vorganges nicht ganz geklärt sind, muß bei dieser Schlußfolgerung berücksichtigt werden, daß mit dem OUCHTERLONY-Test nur humorale, nicht dagegen sessile Antikörper nachgewiesen werden, deren Bedeutung für die Abstoßung von Transplantaten schon erwähnt wurde.

Dadurch erfährt die Ablehnung eines immunologischen Geschehens bei der Transplantatabstoßung in dem beobachteten Fall folgende Einschränkung: Ein direkter Zusammenhang des Anstiegs der humoralen Antikörper mit der Abstoßung der Transplantate läßt sich nicht ableiten.

Als Ursache für die Unverträglichkeit des Organismus gegenüber dem Transplantat müssen in diesem Falle wohl sessile Antikörper angenommen werden, wie sie MEDAWAR bereits vermutete, und wie sie HAFERKAMP bei Kaninchen nach Verbrennung nachweisen konnte. Dabei könnte es im Bereich des Transplantatbettes zu einer örtlichen Reaktion gekommen sein, der die Transplantate zum Opfer fielen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Vergleich der Heilungsergebnisse von Hautautotransplantaten bei verbrannten und gesunden Ratten und Kaninchen ließ sich ein Unterschied nicht feststellen. Die Frage, ob in einem bestimmten Fall einer klinisch beobachteten schweren Verbrennung ein im OUCHTERLONY-Test beobachteter Antikörperanstieg gegen Brandblaseninhalte und die Abstoßung von Hautautotransplantaten in direktem Zusammenhang stehen, muß nach Betrachtung der Ergebnisse der Tierversuche und eingehender Untersuchung des klinischen Falles, wobei die Höhe des Antikörpertiters mit den Einheilungsergebnissen der Transplantate verglichen wurde, bezweifelt werden. Hierbei konnte die Möglichkeit, daß die Transplantate einer durch sessile Antikörper hervorgerufenen örtlichen Reaktion zum Opfer fielen, nicht ausgeschlossen werden.

Herrn Privatdozenten Dr. Hüner danke ich für die Überlassung des Themas und für seine wertvolle Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Wachsmuth spreche ich für die Übernahme des Korreferates meinen ergebenen Dank aus.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ANDINA: Die freien Hauttransplantationen einschließlich der Frage der Homoiotransplantation.
Ergebn. Chir. Orthopäd. 38, 177 (1953)
- ANDINA: Grundsätzliches über die freien Hauttransplantationen.
Langenbecks Archiv 282, 587-591 (1955)
- ALLGOEWER, M.: Zur Biologie von Hauttransplantaten.
Langenbecks Archiv 279, 40 (1950)
- ALLGOEWER und SIEGRIST: Verbrennungen.
Springer-Verlag (1957)
- BUFF, H. V.: Hautplastiken.
Thieme-Verlag Stuttgart
- HAFERKAMP: Virchows Archiv der pathol. Anatomie 337, 65-87 (1963)
- HIERONYMI: Pathologie der Laboratoriumstiere
Bd. I, S. 587 (1958)
- HÜNER, H.: Autointoxikation und Autoimmunisation.
Der Chirurg 315 (1965)
- HÜNER, H.: Schädigungen durch äußere Hitzeeinwirkungen.
Traumatologie in der chir. Praxis
Springer-Verlag (1965)
- KÖHNLEIN, H. E.: Die Möglichkeiten der Homoio-, Hetero- und Allotransplantation bei der Behandlung der Schwerstverbrannten.
Springer-Verlag (1965)
- KOSLOWSKI, L.: Die Verbrennungskrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 88, I 233 (1963)
- KOSLOWSKI, L.: Die erworbene Traumaresistenz.
Dtsch. med. Wschr. 558 (1959)

KOSLOWSKI, L. und
B. URBATSCHKE:

Zur Frage der immunologischen Um-
stimmung und der Schutzwirkung von
Rekonvaleszentenserum nach Ver-
brennungen.
Klin. Wschr. 40, 853 (1962)

LARGIADER, F.:

Organtransplantation.
Thieme-Verlag Stuttgart (1966)

LEXER:

Freie Transplantationen. .
Bd. I Ferdinand Euke-Verlag Stuttgart
(1919)

MAUS, H.:

Vergleichende Untersuchungen über die
homo- und autoplastische Hauttransplan-
tation an der Ratte.
Zentralblatt Pathol. 67, 377 (1956)

ROSENTHAL, S. R.:

The "Toxin-Antitoxin"-Phenomenon in
Burned and Injured Human Subjekts.
J. A. M. A. Vol. 174 No. 8 (1960)

SCHMID, M. A.:

Die freie Verpflanzung flächenförmiger
Hautlappen.
Vorträge der praktischen Chirurgie
73. Heft (1965)

Lebenslauf

Am 13. April 1938 wurde ich als Sohn des Physikers Dr. Fritz Heineck und seiner Frau, der Ärztin Dr. Else Heineck geb. Fuchsschwanz, in Kempten im Allgäu geboren.

Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Hindelang im Allgäu und in Wiesbaden. An dem altsprachlichen Gymnasium "Dilthey-Schule" bestand ich am 24. Februar 1958 das Abitur. Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Mainz. Am 3. August 1962 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Nach Abschluß des 1. klinischen Semesters in Mainz wechselte ich an die Universität Wien, wo ich zwei Semester studierte. Seit dem Sommersemester 1964 war ich an der Würzburger Universität immatrikuliert und beendete dort das Medizinstudium mit dem Staatsexamen am 13. Januar 1966.

Die ersten 10 Monate meiner Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg. Seit Januar 1967 bin ich an der gynäkologischen Abteilung des St. Josefs-Hospitals in Wiesbaden als Medizinalassistent beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbst verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine anderen Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner Seite ein Dissertationsthema zur Bearbeitung erhalten habe.

Fritz Heineck

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Burkarderstraße 9